

МЕТОД ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

П.В. Булычкин, С.И. Ткачев, М.В. Черных, В.Б. Матвеев,
А.В. Хачатурян, А.В. Климов, А.А. Куфелкина
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения РФ, Москва

Актуальность: Лучевая терапия (ЛТ) является одним из основных методов локального лечения больных с метастазами рака предстательной железы (РПЖ) в регионарные лимфоузлы таза. Однако, к сожалению, у ряда пациентов развивается дальнейшее прогрессирование болезни в виде появления метастазов в лимфатических узлах забрюшинного пространства.

Цель: Разработать новую более эффективную радикальную методику ЛТ больных с метастазами РПЖ в регионарные лимфатические узлы таза.

Материал и методы: В отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина МЗ РФ разработан новый способ ЛТ больных с метастазами РПЖ в регионарных лимфатических узлах таза, который включает лучевое воздействие не только на выявленную в регионарных лимфатических узлах опухоль, предстательную железу, семенные пузырьки и лимфатические узлы таза, но и одновременное профилактическое лучевое воздействие на забрюшинные лимфатические узлы.

Результаты: С июня 2020 г. по декабрь 2022 г. проведено лечение 20 больным с метастазами РПЖ в регионарных лимфоузлах таза. Медиана наблюдения составила 17 (6–36) месяцев. У всех больных лучевая терапия проводилась в сочетании с неoadъювантной, сопутствующей и адъювантной гормональной терапией (в течение 24–36 месяцев) аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ). Всем больным курс ЛТ проведен без перерыва. На момент анализа все пациенты (100 %) живы и находятся под активным наблюдением без признаков прогрессирования. По окончании проведения ЛТ все пациенты отмечали явления токсичности I–II степени, а у части больных – III степени со стороны здоровых органов мочевыделительной и дистальных отделов пищеварительной систем. Через 3 и 6 месяцев после окончания ЛТ отмечается последовательное постепенное восстановление пациентов в виде уменьшения и купирования лучевых реакций.

Заключение: Первоначальные данные, оценивающие безопасность новой разработанной методики ЛТ в режиме гипофракционирования с дополнительным профилактическим облучением забрюшинных лимфатических узлов, демонстрируют хорошую переносимость. Однако для определения клинической эффективности требуется дальнейшее изучение и проведение рандомизированного клинического исследования III фазы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, простат-специфический антиген, лучевая терапия, гормонолучевая терапия, забрюшинные лимфоузлы, профилактическое облучение

DOI: 10.52775/1810-200X-2023-98-2-107-113

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто встречающихся онкоурологических заболеваний в Российской Федерации. Так, например, в 2020 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения опухоли предстательной железы занимали 2-е место – 14,9 % [1]. А по данным Международного агентства по изучению рака, в 2020 г. РПЖ находился на 4-м месте по числу впервые выявленных случаев – 1,4 млн (7,3 %), а количество смертельных исходов составило около 375 тыс. [2].

РПЖ является гетерогенным заболеванием, на прогноз его течения и выбор лечебной тактики влияют различные факторы: степень дифференцировки опухоли (по градация Gleason), уровень простат-специфического антигена (ПСА), клиническая стадия заболевания. Наиболее часто используемой системой стратификации рисков является вариант, предложенный Национальной комплексной сетью по борьбе с раком (NCCN – National Comprehensive Cancer Network [3]), в которой злокачественные опухоли предстательной железы разделялись на следующие группы: низкий риск (при сочетании трех факторов) – клиническая стадия T_1 – T_{2a} , уровень ПСА менее 10 нг/мл, градации Gleason 2–6 баллов: промежуточный риск (при наличии одного из факторов) – стадии T_{2b} – T_{2c} , уровня ПСА в интервале 10–20 нг/мл, градации Gleason 7 баллов: высокий риск, к которому отнесены больные со стадией T_{3a} , либо уровнем ПСА более 20 нг/мл, либо градацией Gleason 8–10 баллов. Кроме этого, выделяется особая категория пациентов – это больные РПЖ и метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (cN_1).

Одним из основных методов локального лечения больных со злокачественным заболеванием предстательной железы и метастазами в регионарные лимфоузлы таза является гормонолучевая терапия. Однако, к сожалению, у ряда пациентов развивается дальнейшее прогрессирование болезни в виде появления метастазов в лимфатических узлах забрюшинного пространства. Согласно современным представлениям о вариантах лимфогенного распространения РПЖ, запирающие лимфоузлы по боковым стенкам таза являются первым барьером на пути оттока лимфы от предстательной железы, далее – вдоль наружных и внутренних

подвздошных сосудов к общим подвздошным сосудам, пресакральным узлам и далее в забрюшинные парааортальные и паракаваальные лимфоузлы. Таким образом, по имеющейся информации в отечественной и иностранной научной литературе, у пациентов РПЖ с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов таза крайне высока вероятность поражения следующего барьера лимфооттока – лимфатических узлов забрюшинного пространства, которые следует считать потенциальной мишенью для методов локального лечения.

Материал и методы

В наше когортное исследование вошли больные с гистологически верифицированным РПЖ и выявленными метастазами в регионарных лимфатических узлах таза. Больным проводилось комплексное обследование для установления степени локорегионарного и системного распространения опухолевого процесса, включавшее: мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию с контрастным усилением (мпМРТ с КУ) органов малого таза, позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ/КТ) с использованием простат-специфического мембран-антигена (ПСМА). Критериями включения в исследование являлись следующие позиции: гистологически верифицированный рак предстательной железы, наличие метастаза (-ов) в лимфатических узлах таза, отсутствие отдаленных метастазов, согласие пациента. Критериями исключения явились: наличие отдаленных метастазов, наличие хронических заболеваний со стороны мочевыделительной и пищеварительной систем, отказ пациента.

В 2021 г. в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина МЗ РФ был разработан, апробирован и внедрен в клиническую практику “Способ лучевой терапии больных раком предстательной железы с метастазами в регионарных лимфатических узлах таза” [4], который заключается в проведении гипофракционной трехмерной конформной лучевой терапии (3DCRT – Dimensional conformal radiation therapy) с использованием технологии лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT – Intensity modulated radiation therapy) по принципу симультантного интегрированного “буста” (SIB – simulated integrated boost). Луче-

вому воздействию подвергаются все зоны регионарного лимфогенного метастазирования: общие, наружные и внутренние подвздошные, пресакральные, запираательные с подведением разовой дозы (РД) 1,85 Гр, ежедневно 5 раз в неделю, в количестве 28 фракций, до суммарной дозы (СД) 51,8 Гр (49,6 иГр). На семенные пузырьки и метастатически пораженные лимфоузлы РД увеличена до 2,3 Гр, СД составляет 64,4 Гр (69,9 иГр), на предстательную железу РД – 2,5 Гр, СД – 70 Гр (80 иГр). Стандартный объем радиотерапии увеличен за счет профилактического лучевого воздействия на забрюшинные лимфатические узлы с РД 1,85 Гр до СД 51,8 Гр (49,6 иГр) (рис. 1) Лучевое лечение планируется в условиях строго соблюдения критериев толерантности рядом расположенных здоровых (критических) структур: толстая и тонкая кишка, почки, спинной мозг, мочевой пузырь, прямая кишка.

Задачами нашей работы явилось изучение переносимости лечения в рамках оценки риска развития острых (в сроке до 3 месяцев после окончания лучевой терапии) и поздних (в сроке 3 и более месяцев после окончания лучевой терапии) лучевых реакций по шкале RTOG/EORTC (RTOG – Radiation Therapy Oncology Group EORTC – The European Organisation for Research and Treatment of Cancer) согласно анкете (приложение 1), а также определение непосредственных онкологических результатов – биохимический и локорегионарный контроль.

Результаты

С июня 2020 г. по декабрь 2022 г. в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ по указанной выше методике проведено лечение 20 больным с РПЖ и метастазами в регионарные лимфоузлы. Медиана наблюдения составила 17 (6–36) месяцев. Характеристики опухолевого процесса больных с РПЖ, вошедших в исследование представлены в табл. 1.

У всех больных лучевая терапия, согласно современным клиническим рекомендациям, проводилась в сочетании с неoadъювантной, сопутствующей и адъювантной гормональной терапией аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) в течение 24–36 месяцев.

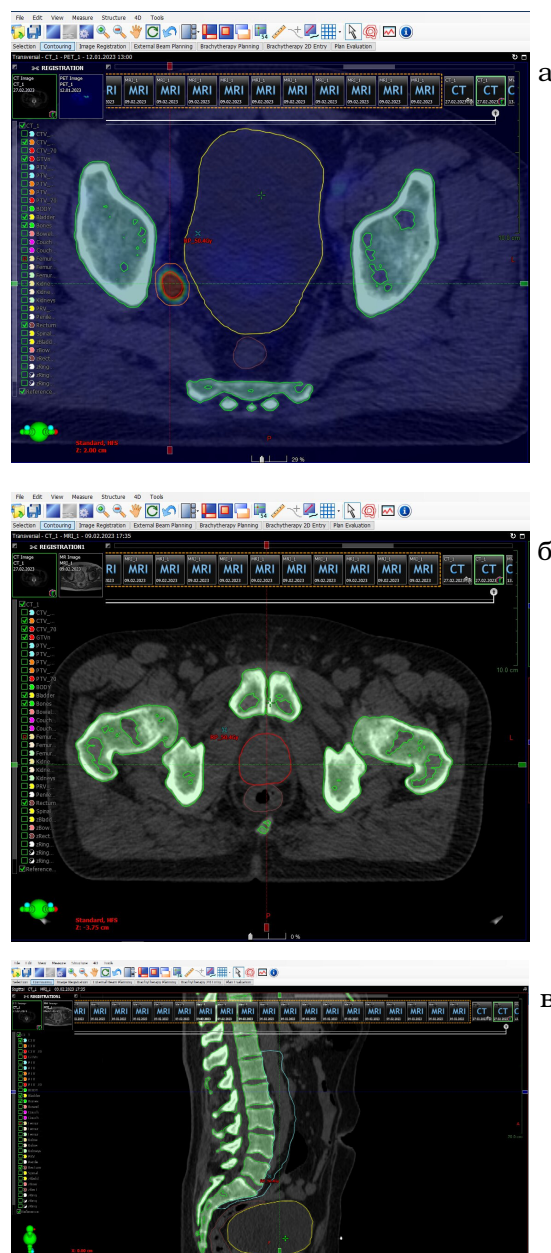


Рис. 1. а – пример определения границ метастатически (ПЭТ/КТ-позитивного) пораженного запираательного лимфатического узла справа. Примечание: цветовой заливкой (линия красного цвета) представлен метастаз в лимфатический узел (GTV – Gross Tumor Volume); линии оранжевого цвета отображают границы CTV – Clinical Target Volume и PTV – Planning Target Volume) в аксиальной плоскости; б – пример определения границ предстательной железы (линия красного цвета отображает границы CTV предстательной железы в аксиальной плоскости); в – пример определения границ зоны профилактического облучения лимфатических узлов забрюшинного пространства (линия синего цвета отображает границы CTV профилактического облучения лимфатических узлов в сагиттальной плоскости)

Таблица 1

Характеристики опухолевого процесса у больных с метастазами рака предстательной железы в регионарных лимфоузлах

Параметры	Количество больных	
	<i>n</i>	%
cT ₂	3	15
cT _{3a}	5	25
cT _{3b}	7	35
cT ₄	5	25
Глисон 7 (3+4), (4+3) баллов	6	30
Глисон – 8 (4+4, 3+5, 5+3) баллов	10	50
Глисон – 9 и 10 (4+5, 5+4, 5+5) баллов	4	20
ПСА _{исх.} (медиана (нг/мл))	28,7 (15,3–39)	

Таблица 2

Оценка острых и поздних лучевых реакций со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта

Степень	По окончании ДЛТ* <i>n</i> (%)	Через 3 месяца после окончания ДЛТ* <i>n</i> (%)	Через 6 месяцев после окончания ДЛТ* <i>n</i> (%)
0	–	13 (65)	17 (85)
I	2 (10)	5 (25)	3 (15)
II	17 (85)	2 (10)	–
III	1 (5)	–	–
IV	–	–	–

* Дистанционная лучевая терапия

Таблица 3

Оценка острых и поздних лучевых реакций со стороны мочеполовой системы

Степень	По окончании ДЛТ* <i>n</i> (%)	Через 3 месяца после окончания ДЛТ* <i>n</i> (%)	Через 6 месяцев после окончания ДЛТ* <i>n</i> (%)
0	–	9 (45)	16 (80)
I	1 (5)	7 (35)	4 (20)
II	16 (80)	4 (20)	–
III	3 (15)	–	–
IV	–	–	–

* Дистанционная лучевая терапия

Всем больным курсы гормонолучевой терапии проведены без перерыва по запланированным ранее дозиметрическим лечебным планам. По окончании лечения практически у всех – 19 (95 %) больных отмечены явления острых лучевых реакций I–II степеней (по шкале RTOG/EORTC) со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта, а у одного (5 %) больного – явления III степени токсичности в виде геморрагического ректита с обильным выделением слизи и вздутием живота. Со стороны мочеполовой системы отмечалось наличие острых лучевых реакций III степени у трех (15 %) больных, у остальных 17 (85 %) больных – лучевые реакции I–II степени. Для оценки токсичности лучевой терапии проводился анкетный опрос больных (см. Приложение 1). При последующем наблюдении за пациентами через 6

месяцев после окончания радиотерапевтического лечения отмечено купирование токсичности практически у всех больных (табл. 2, 3).

Как видно из табл. 2 и 3, по окончании проведения лучевого лечения, все пациенты отмечали явления токсичности I–II степени, а у части больных – III степени, со стороны здоровых органов малого таза. Однако, при дальнейшем наблюдении за пациентами через 3 и 6 месяцев после проведенного радикального курса гормонолучевой терапии отмечается последовательная постепенная реабилитация пациентов в виде уменьшения и купирования лучевых реакций.

На момент анализа все пациенты живы и находятся под активным наблюдением без признаков прогрессирования. Однако, делать выводы об онкологической эффективности, на

наш взгляд, преждевременно, по причине того, что еще большей части больным продолжается проведение гормонотерапии аЛГРГ.

Обсуждение

Еще в конце XX века было показано, что у 63 % больных с диагнозом РПЖ и пораженными лимфоузлами метастазы выявляются не только в регионарных лимфатических узлах таза, но и в лимфоузлах забрюшинного пространства [5]. Также, при исследовании образцов удаленных групп лимфоузлов после расширенной тазовой лимфодиссекции с предварительным картированием при РПЖ по данным ОФЭТ/КТ/МРТ было установлено, что наиболее часто поражаются заперитальные и наружные подвздошные лимфоузлы (38 %), внутренние подвздошные (25 %), общие подвздошные (16 %), парааортальные и паракавальные (12 %); пресакральные и параректальные лимфоузлы несколько реже (8 %) и очень редко паховые лимфатические узлы (1 %) [6].

А. Briganti et al. в 2012 г. в проспективном исследовании проанализировали 19 пациентов с диагнозом РПЖ высокого риска (ПСА > 20 нг/мл, cT₃, Глисон ≥ 8), которым была выполнена РПЭ с забрюшинной и тазовой лимфаденэктомией. Результаты патоморфологического исследования показали, что obturatorные лимфоузлы были поражены в 88,8 % случаев, наружные подвздошные – 83,3 %, общие подвздошные – 77 %, пресакральные – 33,3 %, а у 77,8 % больных были верифицированы метастазы РПЖ в забрюшинных лимфатических узлах [7].

Заключение

Таким образом, в настоящее время, нам представляется, что необходимо учитывать тот факт, что у пациентов с метастатическим поражением лимфоузлов таза заболевание достаточно часто может прогрессировать дальше – лимфогенным путем, распространяясь за пределы топографических границ регионарных лимфоколлекторов и поражать забрюшинные лимфоузлы. В связи с этим, в отделении радиотерапии возникла задача о создании нового более эффективного способа лучевой терапии больных с РПЖ и метастазами в регионарные лимфатические узлы таза с дополнительным профилактическим облуче-

нием забрюшинных лимфатических узлов, которая обладает хорошей переносимостью с низкой частотой развития хронических лучевых реакций. Однако для определения онкологических результатов требуется инициация новых исследований III фазы.

Список литературы

1. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) – М.:МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИРЦ” Минздрава России. – 2021. [Ed. By Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality) - M: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute. 2021. (In Russian).]
2. Sung H, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCA Nestimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49. DOI: 10. 3322 /caac.21660.
3. www.nccn.org.
4. Булычкин П.В., Завистовский А.В., Матвеев В.Б. и др. Патент на изобретение РФ 2757641. с1, 19.10.2021. Заявка №2021106106 от 09.03.2021 г. [Bulychkin PV, Zavistovsky AV, Matveev VB, et al. Patent for Invention RU 2757641 с1, 19/10/2021, application № 2021106106 dated 09/03/2021. (In Russian).]
5. Saitoh H, et al. Two different lymph node metastatic patterns of a prostatic cancer – Cancer. 1990. 65(8). 1843-6. DOI: 10. 1002/1097-0142(19900415)65:8<1843::AID-CN-CR2820650830>3.0.CO;2-4.
6. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: Results of a multimodality mapping study. Eur Urol. 2008, Jan; 53(1): 118-25. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.07.035.
7. Briganti A, Suardi N, Capogrosso P, et al. Lymphatic spread of nodal metastases in high-risk prostate cancer: The ascending pathway from the pelvis to the retroperitoneum. The Prostate. 2012 Feb 1; 72(2): 186-92. DOI: 10.1002/pros.21420.

Приложение 1

Анкета для определения токсичности лучевой терапии

АНКЕТА			
Фамилия имя отчество			Дата заполнения
Тошнота Нет Слабая Умеренная Сильная	Ухудшение аппетита Нет Незначительно Существенно	Рвота Нет Сколько раз в день? ____	Слабость Нет Легкая слабость, но работаю 50% времени днем провожу в постели Более 50% времени днем в постели
<u>Нарушение функции кишечника</u>			
Стул Нарушений нет Неоформленный кашицеобразный Неоформленный жидкий Сколько раз в день? ____ Принимаю имодиум ____ табл. в день		Боли в области живота Нет Внизу живота По всему животу Боли/спазмы, принимаю обезболивающие _____ вписать название. Сколько? _____	
<u>Нарушение функции прямой кишки</u>			
Нет дискомфорта в области прямой кишки Зуд около ануса Геморрой Частые позывы, стул частый, маленькими порциями Болезненные позывы, стул частый, очень маленькими порциями, со слизью Болезненные позывы, стул частый, очень маленькими порциями, со слизью и <u>кровью</u>			
<u>Нарушение мочеиспускания</u>			
Нет Каждые 3 часа Каждые 2 часа		Через каждый час Через каждые 30 минут Мочеиспускание не контролируется	
<u>Рези при мочеиспускании</u> <u>Боли при мочеиспускании</u>			
Нет Сильные Слабые Невыносимые Умеренные		В начале мочеиспускания В конце мочеиспускания На всем протяжении акта мочеиспускания	
<u>Характеристика мочеиспускания</u>			
Нет нарушения мочеиспускания Частые позывы, моча маленькими порциями, моча светлая Болезненные позывы, моча очень маленькими порциями, моча мутная со слизью Болезненные позывы, маленькими порциями, со слизью и кровяными сгустками Болезненные позывы, маленькими порциями, со слизью, ярко окрашена кровью			
<u>Ночное мочеиспускание</u>			
Сколько раз встаете мочиться ночью? Встаю ____ раз за ночь (вписать числом) Нет, не встаю мочиться ночью Встаю каждые 2 часа Через каждый час Через каждые 30 минут Мочеиспускание не контролируется			
<u>Реакция кожи паховых областей и промежности</u>			
Покраснение		Шелушение	
Зуд/боли			
Нет Слабое Умеренное		Влажное Сильное	
Температура тела _____		Вес _____	

RADIATION THERAPY OF PATIENTS WITH REGIONAL RISK GROUP OF PROSTATE CANCER

*P.V. Bulychkin, S.I. Tkachev, M.V. Chernykh, V.B. Matveev,
A.V. Khachatryan, A.V. Klimov, A.A. Kufelkina*

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Relevance: Radiation therapy is one of the main local method of treatment for patients with prostate cancer and regional metastases of pelvic lymph nodes. However, unfortunately, some patients can be subject to development progression of disease as emergence regional lymph node's metastasis of retroperitoneal space.

Purpose: To develop a new more effective radical method of radiation therapy for patients with metastases in the regional lymph nodes.

Material and methods: The radiotherapy department has developed a new method of radiation therapy for patients with prostate cancer and metastases in the regional lymph nodes, which includes prophylactic irradiation of retroperitoneal lymph nodes.

Results: 20 patients with prostate cancer and metastases to the regional lymph nodes were treated from June 2020 to December 2022. The median follow-up was 17 months. In all patients, radiation therapy was carried out in combination with neoadjuvant, concomitant and adjuvant hormone therapy with analogues of luteinizing hormone releasing hormone. All patients received a course of radiation therapy without interruption. At the time of analysis, all patients are alive and stay by under active surveillance with no signs of progression. At the end of radiation therapy, all patients noted manifestations of toxicity of the I-II degree genitourinary and gastrointestinal systems. There is a gradual recovery of patients in the form of a decrease and relief of radiation reactions in 3-6 months after the end of radiation therapy.

Conclusion: The first data evaluating the safety of the new developed method of radiation therapy by hypofraction mode with additional prophylactic irradiation of the retroperitoneal lymph nodes demonstrate good tolerability. However, further study and conducting the 3rd phase of randomized trial are required to determine clinical efficacy.

Key words: *prostate cancer, prostate-specific antigen, radiation therapy, hormone therapy, retroperitoneal lymph nodes, prophylactic irradiation*

E-mail: petrbulichkin@gmail.com